

REC'D 19 NOV 2004

WIPO PCT



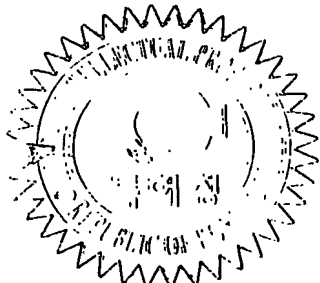
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0073462  
Application Number

출원 년 월 일 : 2003년 10월 21일  
Date of Application OCT 21, 2003

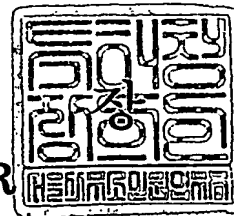
출원 인 : 한미약품 주식회사  
Applicant(s) HANMI PHARM. IND. CO., LTD.



2004 년 09 월 01 일

특 허 청

COMMISSIONER



**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2003.10.21
【발명의 명칭】	비페닐디메틸디카복실레이트 , 및 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈을 함유하는 경구용 마이크로에멀전 조성물
【발명의 영문명칭】	ORAL MICRO-EMULSION COMPOSITION COMPRISING BIPHENYLDIMETHYLDICARBOXYLATE, AND CARDUUS MARIANUS EXTRACT OR SILYBIN ISOLATED THEREFROM
【출원인】	
【명칭】	한미약품 주식회사
【출원인코드】	1-1998-004411-2
【대리인】	
【성명】	이현실
【대리인코드】	9-1999-000366-5
【포괄위임등록번호】	1999-056327-8
【대리인】	
【성명】	장성구
【대리인코드】	9-1998-000514-8
【포괄위임등록번호】	1999-023919-6
【발명자】	
【성명의 국문표기】	우종수
【성명의 영문표기】	WOO, Jong Soo
【주민등록번호】	670927-1691628
【우편번호】	440-300
【주소】	경기도 수원시 장안구 정자동 914 대월마을 821-105
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정시영
【성명의 영문표기】	JUNG, Si Young
【주민등록번호】	751030-1691911

**【우편번호】** 441-360  
**【주소】** 경기도 수원시 권선구 고색동 290-4 302호  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 김애국  
**【성명의 영문표기】** KIM, Ae Guk  
**【주민등록번호】** 750625-2149320  
**【우편번호】** 404-252  
**【주소】** 인천광역시 서구 가좌2동 진주아파트 305-905  
**【국적】** KR  
**【심사청구】** 청구  
**【취지】** 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인  
 이현실 (인) 대리인  
 장성구 (인)  
**【수수료】**  
**【기본출원료】** 20 면 29,000 원  
**【가산출원료】** 10 면 10,000 원  
**【우선권주장료】** 0 건 0 원  
**【심사청구료】** 9 항 397,000 원  
**【합계】** 436,000 원  
**【첨부서류】** 1. 요약서·명세서(도면)\_1통

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 간질환 치료제로서 유용한, 비페닐디메틸디카복실레이트(BDD), 및 카르두스 마리아누스(*Carduus marianus*) 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈을 함유하는 경구용 마이크로에멀전 조성물에 관한 것이다. 활성성분으로서 BDD, 및 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈; 공계면활성제; 계면활성제; 및 오일로 이루어진 본 발명의 조성물은 활성성분을 안정한 마이크로에멀전 상태로 포함하여 경구 투여에 의해 상기 활성성분을 생체내에 유용하게 흡수시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 약학 조성물은 각 활성성분을 단독으로 사용하는 경우에 비해 월등히 우수한 상승적 간질환 치료효과를 나타낼 뿐만 아니라 부작용 또는 길항작용이 일어나지 않고 약물-유도된 간손상으로부터 안전하게 간을 보호하는 효과를 갖는다

## 【명세서】

## 【발명의 명칭】

비페닐디메틸디카복실레이트, 및 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈을 함유하는 경구용 마이크로에멀전 조성물{ORAL MICRO-EMULSION COMPOSITION COMPRISING BIPHENYLDIMETHYLDICARBOXYLATE, AND CARDUUS MARIANUS EXTRACT OR SILYBIN ISOLATED THEREFROM}

## 【발명의 상세한 설명】

## 【발명의 목적】

## 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 비페닐디메틸디카복실레이트(BDD), 및 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈을 활성성분으로 함유하는 경구용 마이크로에멀전 조성물에 관한 것이다.
- <2> 현대인은 과도한 스트레스와 음주, 흡연 및 각종 공해에 의한 환경오염 등으로 인하여 다양한 간질환의 위험에 노출되어 있다. 대표적인 간질환으로는 간경화증, 알코올성 간경변, 지방간, 중독성 간질환, 급만성 바이러스성 간염 등을 예로 들 수 있다. 이중에서도 특히 최근에 이르러 심각한 사회문제로까지 대두되고 있는 것은 전염성이 강할뿐만 아니라 만성간염, 간경변, 간암 등으로의 이환율이 높은 B형 바이러스성 간염이다. 더구나 이러한 간염 등과 같은 간질환은 종종 심각한 간기능 손상 및 합병증을 초래하기 때문에 집단적인 사회생활을 하는 현대인들에게는 큰 위협이 되고 있다.
- <3> 따라서, 이러한 B형 간염을 포함하는 급만성 또는 활동성 간염 질환을 효과적으로 치료하는 동시에 손상된 간기능을 회복시킴으로써 감염성 질환을 재발 없이 근본적으로 치료할 수 있는 방법의 개발이 절실히 요구되고 있는 실정이다.

- <4> 간질환에 대한 약제요법으로는 간질환의 발병원인 및 종류에 따라 다양한 작용기전을 갖는 약제들, 예를 들면 우루소데스옥시콜린산, 실리마린, BDD, 글루타치온, 오로트산 카르니틴, 글리시르히진, 간 추출물, 종합비타민제 등과 같은 간세포 재생 촉진제 및 간기능 보조제; 아시클로바(acyclovir)와 같은 항바이러스제; 코티코스테로이드(corticosteroid), 6-머캅토퓨린(6-mercaptopurine, 6-MP), 아자티오프린(azathioprine) 등과 같은 면역억제제; D-페니실아민(penicillamine)과 같은 섬유화 억제제 등이 일반적으로 사용되고 있다.
- <5> 그러나, 간질환은 대부분의 경우 한가지 원인에 의해서만 발생하는 것이 아니라 여러 가지 요인의 복합적 작용에 의해 발병하기 때문에, 그의 치료에 있어서도 어느 한가지 작용기전을 갖는 약제만을 사용하는 경우에는 만족스러울만한 높은 치료효과를 기대할 수 없고, 투여를 중단하면 다시 리바운딩 현상이 나타나는 문제점이 있다(예: BDD 등).
- <6> 그리고, 일반적으로 두 종류 이상의 약제를 혼합하여 병용 투여하는 경우 서로 물리화학적 변화를 일으키거나, 예기하지 못한 부작용 또는 길항작용이 발생하는 등 약물 상호작용으로 인하여 치료상 큰 문제가 발생한다.
- <7> 한편, 비페닐디메틸디카복실레이트는 간염치료 및 간보호 작용을 하며, 임상적으로도 혈청 트랜스아미나제, 특히 혈청 글루타민 피루베이트 트랜스아미나제(SGPT)의 활성을 저하시키는 기능을 가지고 있다(이효석 등, 만성 활동성 간질환 환자에서 Biphenyl-Dimethyl-Dicarboxylate의 혈청 Alanine Aminotransferase치 저하 효과에 관한 전향적 무작위 선정 대조 연구, 대한내과학회잡지, 제40권 제2호, 1991). 따라서, BDD는 동물 및 임상 실험에 의해 다양한 만성 및 바이러스성 간염에 대한 우수한 효과를 갖는 것으로 입증되어 현재 임상에서 사용되고 있다. 예를 들면, 동물실험에서 BDD는 사염화탄소에 의한 간손상에 대한 억제작용이 있을 뿐만 아니라, 약리 및 독성실험에서도 안전한 것으로 밝혀졌다. 또

한, BDD는 만성 활동성 간염 및 활동성 간경변증 환자에게서 부작용은 거의 없이 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(alanine aminotransferase) 수치를 현저히 저하시키는 것으로도 보고되었다. 더구나 최근에는, BDD가 사염화탄소 투여된 마우스의 면역생물학적 반응에 미치는 효과가 검토되었는데, 그에 따르면 BDD는 체액성면역, 세포성면역 및 비특이성 면역과 같은 면역기능을 강화시키는 것으로 보고되었다(안영근 등, Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate가 사염화탄소로 투여된 생쥐의 면역생물학적 반응에 미치는 효과, 1992년도 제41차 대한약학회 춘계학술대회).

<8> 이에 따라, BDD는 바이러스에 의한 급만성 간염, 만성 간질환 및 약물독성에 의해 간손상을 입은 환자들의 상승된 SGPT를 저하시킴으로써 이들 질환을 치료하는 간질환 치료제로서 유용하게 사용되고 있다.

<9> 또한, 카르두스 마리아누스(*Carduus marianus*) 추출물의 주성분인 실리빈은 흡연, 음주, 과로, 환경오염, 스트레스 또는 간독성 약물로부터 유래되는 간독성 물질로부터 간세포를 보호하고 간조직을 재생시키는 역할을 하는 활성성분이다.

<10> 그러나, BDD는 물에 대해 매우 난용성(25 ℃의 물에서 약 3.6  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )이고, 실리빈 또한 물에 대한 용해도가 낮은 난용성 성분으로서 용출성이 매우 저조하여 정제로 복용시 생체이용률이 극히 낮아 과량 복용해야 하는 단점이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <11> 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 인출된 것으로서, 본 발명의 목적은 두 종류 이상의 약제를 혼합하여 병용 투여하여도 부작용이 발생하지 않고, 약제의 물에 대한 용해도를 증가시켜 생체흡수율이 우수한 간질환 치료용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <12> 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 활성성분으로서 BDD, 및 카르두스 마리아누스 추출물, 또는 이로부터 정제된 실리빈 또는 그의 유도체; 공계면활성제; 계면활성제; 및 오일을 포함하는, 간질환 치료용 경구용 마이크로에멀전 조성물을 제공한다.
- <13> 이하에서 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- <14> 본 발명자들은 부작용 또는 길항작용이 일어나지 않고, 간질환 치료에 대한 상승작용을 나타낼 수 있는 배합물에 대해 집중적으로 연구한 결과, 활동성 간염 및 간경변을 포함하는 만성 바이러스성 간염 뿐만 아니라 약물-유도된 간염에 대해 우수한 치료 및 예방 효과를 나타내는 BDD를, 간세포의 실질적 손상질환에서 간기능 개선효과와 지방간 및 간세포 파괴에 대한 예방 및 치료 효과를 나타내는 실리빈과 배합하여 투여하면 전혀 상이한 작용기전을 갖는 두 가지 약제의 상호보완적인 작용에 의하여 간염 등을 포함하는 다양한 간질환에 대해 놀라운 상승적 간질환 치료효과를 제공할 수 있음을 확인할 수 있었다.
- <15> 본 발명의 조성물은 난용성인 BDD, 및 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈 성분을 안정한 마이크로에멀전 상태로 포함하므로, 이를 경구 투여하면 상기 활성성분이 생체내에 유용하게 흡수될 수 있다.



<16> 이하 본 발명의 조성물에 사용되는 각 성분의 특성 및 종류를 설명한다.

<17> (1) 활성성분

<18> 본 발명에서 사용되는 활성성분으로는 수난용성 BDD, 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈, 및 실리빈의 유도체를 예로 들 수 있다. 실리빈 유도체의 구체적인 예로는 실리크리스틴(silycristin), 실리디아닌(silydianin) 및 이소실리빈(isosilybin) 등을 들 수 있다. 상품화되어 가장 빈용되는 카르두스 마리아누스 추출물은 보통 실리빈을 30%이상 함유한다. 예를 들어, IVAX(체코) 제품은 42%, 체지앙 행디안사(중국) 제품은 33%의 실리빈을 함유한다.

<19> (2) 공계면활성제

<20> 본 발명에서 사용되는 공계면활성제는 양친매성(친수성 및 친유성을 모두 가짐) 용매로서, 에멀전을 쉽게 분산시킬 수 있는 것이라면 어느 것이나 사용가능하다. 공계면활성제는 활성성분에 대해 제제화에 적합한 용해도를 보조적으로 제공할 뿐만 아니라, 물성면에서 친수성과 친유성을 모두 가지므로 제제의 유화에도 도움을 주어 에멀전이 균일하게 분산될 수 있도록 하며, 제제의 보존 중에도 활성 성분의 경시변화가 없고 조성의 균일성을 확보할 수 있는 이점을 제공한다. 특히, 이러한 목적에 부응하는 공계면활성제로는 에탄올, 프로필렌글리콜(즉, 1,2-디하이드록시프로판), 폴리에틸렌글리콜(특히, 분자량 200 내지 600의 폴리에틸렌글리콜), 프로필렌 카보네이트(즉, 4-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔란), 트랜스큐톨(transcutol: 디에틸렌글리콜 모노에틸에테르), 글리코퓨롤(glycofurol: 테트라하이드로푸르푸릴 알콜 폴리에틸렌글리콜 에테르) 및 디메틸 이소소르비드(즉, 1,4:3,6-디안하이드로-2,5-디메틸-D-글루시톨) 등이 있으며, 특히 트랜스큐톨이 가장 바람직하고, 이들은 각각 단독으로 또는 두 가지 이상의 혼합물로 사용될 수 있다.

## &lt;21&gt; (3) 계면활성제

<22> 본 발명에서 사용되는 계면활성제로는 오일 성분과 공계면활성제를 수중에서 안정하게 유화시켜 안정한 마이크로에멀전을 형성시킬 수 있는, 약제학적으로 허용되는 음이온계, 양이온계, 비이온계 또는 양쪽성 계면활성제를 포함한 각종의 계면활성제가 사용될 수 있다.

<23> 구체적으로는, 예를 들어

<24> (i) 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌글리콜의 반응 생성물, 즉, 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화 식물성 오일, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 천연 또는 수소화 피마자유(상품명: 크레모포어(Cremophor) 또는 HCO, 제조회사: BASF),

<25> (ii) 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류, 예를 들면 모노 또는 트리 라우릴, 팔미틸, 스테아릴 또는 올레일의 에스테르(상품명: 트윈(Tween), 제조회사: ICI),

<26> (iii) 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르류, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르(상품명: 미리즈(Myrij), 제조회사: ICI),

<27> (iv) 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(상품명: 플루로닉(Pluronic), 제조회사: BASF),

<28> (v) 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(상품명: 폴록사머(Poloxamer), 제조회사: BASF),

<29> (vi) 디옥틸설포숙신산 나트륨 또는 라우릴 설포산 나트륨,

<30> (vii) 인지질류,

<31> (viii) 프로필렌 글리콜 모노- 또는 디-지방산 에스테르류, 예를 들면 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 프로필렌글리콜 이소스테아레이트, 프로필렌

글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 리시놀리에이트 또는 상품명 미글리올 840(Miglyol 840, 제조회사: Huls)으로 시판되고 있는 프로필렌 글리콜 카프릴릭-카프릭산 디에스테르,

- <32> (ix) 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스-에스테르화 반응 생성물(상품명: 라브라필 엠(Labrafil M), 제조회사: Gattefosse),
- <33> (x) 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세라이드, 예를 들면 카프릴/카프릭산 모노- 또는 디-글리세라이드(상품명: 임비톨(Imwitor), 제조회사: (Huls)),
- <34> (xi) 소르비탄 지방산 에스테르류, 예를 들면 상품명 스팬(Span)으로 시판되고 있는 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트 또는 소르비탄 모노스테아레이트,
- <35> (xii) 스테롤 또는 그 유도체, 예를 들면 콜레스테롤, 피토스테롤 또는 시토스테롤 등이 있다.
- <36> 이들은 각각 단독으로 또는 두 가지 이상의 혼합물로서 사용될 수 있으며, 오일 성분의 종류에 따라 적절히 선택할 수 있다. 이들 중 바람직하게는 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌 글리콜의 반응 생성물인 상품명 크레모포어 또는 상품명 HCO, 또는 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르류인 상품명 트윈 등을 사용할 수 있다.

#### <37> (4) 오일

- <38> 본 발명에서 사용되는 오일은 공계면활성제 및 계면활성제와 잘 혼화되고 수중에서 유화되어 안정한 마이크로에멀전을 형성시킬 수 있는, 약제학적으로 허용되는 각종의 오일이 사용될 수 있다.

- <39> 구체적으로는, 예를 들어

- <40> (i) 중급 지방산 트리글리세라이드류, 바람직하게는 중급 지방산 트리글리세라이드, 예를 들면 분별된 코코넛 오일(상품명: 미글리올 812N, 제조회사: Huls),
- <41> (ii) 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세라이드류, 바람직하게는 올레산의 모노- 또는 디-글리세라이드류,
- <42> (iii) 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물, 특히 탄소수 8 내지 20개의 지방산과 탄소수 2 내지 3개의 일가 알칸올의 에스테르 화합물, 예를 들면 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 리놀리에이트 또는 에틸 올리에이트,
- <43> (iv) 천연 식물성 또는 동물성 오일, 예를 들면 옥수수유, 올리브유, 대두유(soybean oil) 또는 어유(fish oil),
- <44> (v) 탄화수소류, 예를 들면 스쿠알렌 또는 스쿠알란,
- <45> (vi) 유리지방산류, 바람직하게는 액상의 올레산 또는 리놀레산 등이 있다.
- <46> 이들은 각각 단독으로 또는 두 가지 이상의 혼합물로서 사용될 수 있으며, 바람직하게는 중급 지방산 트리글리세라이드, 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세라이드류, 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.
- <47> 본 발명의 조성물은 상기한 구성성분인 비페닐디메틸디카복실레이트 : 카르두스 마리아 누스 추출물 (실리빈 또는 그의 유도체) : 공계면활성제 : 계면활성제 : 오일을 1 : 1~100 (0.3~33) : 10~150 : 5~100 : 1 ~ 50, 바람직하게는 1 : 5~60 (1.7~20) : 20~100 : 10~80 : 5~ 20의 중량비로 포함한다.

<48> 또한, 본 발명의 조성물에는 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위내에서 경구 투여용으로 서 약제학적으로 허용되는 첨가제, 예를 들면 점도 조절제, 방향제, 항산화제 또는 방부제 등을 추가로 첨가할 수 있다.

<49> 본 발명의 경구용 마이크로에멀전 조성물은 상기한 구성성분들을 혼합하고 교반함으로써 균질하게 용해시켜 제조될 수 있으며, 수용액과 접촉시 평균 직경  $1\mu\text{m}$  이하의 미세 유화입자를 갖는다. 이와 같이 제조된 조성물을 통상적인 약제학적 제조공정에 따라 경질 캡셀 또는 연질 캡셀에 충전하여 제제화할 수 있다.

<50> 본 발명에 따른 제제에서 활성성분의 1일 투여량은 투여하고자 하는 대상의 간질환 중증도, 간기능 상태, 연령, 합병증 등의 다양한 요인에 따라 달라지지만, BDD와 카르두스 마리아누스 추출물의 공지된 투여량 범위 내에서 적절히 조절하여 사용할 수 있으며, 일반적으로는 비페닐디메틸디카복실레이트 및 카르두스 마리아누스 추출물을 체중  $1\text{kg}$  당 3 내지  $120\text{ mg}$  및 25 내지  $175\text{ mg}$ , 바람직하게는 3 내지  $60\text{ mg}$  및 25 내지  $175\text{ mg}$ 으로 함유하는 단위투여체를 1일 1 내지 3회, 바람직하게는 1일 3회에 나누어 적절히 경구투여할 수 있다. 그러나, 활동성 간경변 등과 같은 중증의 간질환이 있는 경우에는 상기 범위를 벗어나는 대용량까지 증량시켜 투여할 수 있다.

<51> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<52> 실시예 1

<53> 비페닐디메틸디카복실레이트, 카르두스 마리아누스 추출물(IVAX 제품(체코), 실리빈 함량: 42%)과 공계면활성제인 트랜스큐톨을 혼합하여 균질하게 용해시킨 후, 여기에 계면활성제로서 HCO-50 및 트윈 20, 오일 성분으로서 미글리올 812N, 에틸 리놀리에이트 및 글리세릴 모노-올리에이트, 항산화제로서 에리소르빈산(Erythorbic acid) 및 D- $\alpha$ -토코페롤을 첨가하여 녹인 다음 균질 혼합하여 마이크로에멀전을 제조한 후, 일반적인 약제학적 제조방법에 따라 연질 캡셀에 충전하여 제제화하였다(하기 표 1 참조). 연질 캡셀은 호박산, 젤라틴, 글리세린 및 정제수를 사용하여 통상적인 방법으로 제조된 것을 사용하였다.

<54> 【표 1】

성분	함량 (mg/제제)
카르두스 마리아누스 추출물	120 (실리빈으로서 36)
BDD	3
트랜스큐톨	315
HCO-50	170
트윈 20	130
에리소르빈산	8
미글리올 812N	12
에틸 리놀리에이트	45
글리세릴 모노-올리에이트	20
D- $\alpha$ -토코페롤	7

<55> 실시예 2

<56> 하기 표 2에 나타난 성분을 그에 해당하는 함량으로 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제제화하였다.

<57> 【표 2】

성 분	함 량 (mg/제제)
카르투스 마리아누스 추출물	60 (실리빈으로서 18)
BDD	3
트렌스큐톨	200
HCO-50	150
트윈 20	100
에리소르빈산	8
미글리올 812N	10
에틸 리놀리에이트	30
글리세릴 모노-올리에이트	10
D- $\alpha$ -토코페롤	5

<58> 실시예 3

<59> 하기 표 3에 나타난 성분을 그에 해당하는 함량으로 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제제화하였다.

<60>

【표 3】

성 분	함 량 (mg/제제)
카르투스 마리아누스 추출물	175 (실리빈으로서 52.5)
BDD	3
트랜스큐톨	460
HCO-50	246
트윈 20	188
에리소르빈산	10
미글리올 812N	17
에틸 리놀리에이트	65
글리세릴 모노-올리에이트	29
D-α-토코페롤	10

<61> 실시예 4

<62> 하기 표 4에 나타낸 성분을 그에 해당하는 함량으로 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제제화하였다.

<63>



【표 4】

성분	함량 (mg/제제)
카르투스 마리아누스 추출물	175 (실리빈으로서 52.5)
BDD	25
트랜스큐톨	600
HCO-50	220
트윈 20	1170
미글리올 812N	20
에틸 리놀리에이트	20
글리세릴 모노-올리에이트	50
D-α-토코페롤	10

<64> 실시예 5

<65> 하기 표 5에 나타난 성분을 그에 해당하는 함량으로 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제제화하였다.

<66>

【표 5】

성 분	함 량 (mg/제제)
카르투스 마리아누스 추출물	120 (실리빈으로서 36)
BDD	3
디메틸 이소소르비드	310
HCO-50	160
폴록사머	130
미글리올 812N	40
올레산	20
글리세릴 모노-올리에이트	40
D-α-토코페롤	6

<67> 실시예 6

<68> 하기 표 6에 나타난 성분을 그에 해당하는 함량으로 사용하여 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제제화하였다.

<69>

【표 6】

성 분	함 량 (mg/제제)
카르투스 마리아누스 추출물	120 (실리빈으로서 36)
BDD	7.5
트랜스큐톨	340
HCO-50	180
트윈 20	150
에리소르빈산	9
미글리올 812N	18
에틸리놀리에이트	60
글리세릴 모노-올리에이트	20
D-α-토코페롤	10

<70> 시험예 1: 사염화탄소-유도된 간손상에 대한 치료 효과

<71> 사염화탄소-유도된 간 손상에 대한 본 발명에 따른 경구용 제제의 치료 효과를, 제제를 구성하고 있는 각 활성성분을 단독으로 또는 복합하여 투여하는 경우와 비교하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

<72> 실험 동물은 스프라그-도울리계 랫트 4~5 주령의 숫컷 36마리를 사용하였다. 투여 개시전에 체중을 측정하여 평균체중 및 분산을 균질히하여 6군으로 나누어 평균 체중이 202 ± 5 g이 되도록 6마리씩 분배하였다. 본 시험은 온도 23 ± 2 °C, 상대습도 55 ± 5%로 설정된 실험동물실에서

실시하였으며, 간독성 물질로서 사염화탄소를 옥수수유와 혼합된 50% (v/v) 용액으로 하여 랫트에게 0.75 ml/kg의 용량으로 1주일에 2회(월, 금) 복강 투여하였다.

<73> 제1군(대조군)에는 사염화탄소 투여 후 치료약물로 처치를 하지 않았고, 제2군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 체중 1kg 당 BDD 25 mg을 1% (w/v) CMC 용액에 현탁시켜 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제3군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 체중 1 kg 당 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg(실리빈으로서 52.5 mg)을 1% (w/v) CMC 용액에 현탁시켜 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제4군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 체중 1kg 당 BDD 25 mg 및 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg을 1% (w/v) CMC 용액에 배합 현탁시켜 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제5군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 실시예 3에서 제조된 제제를 체중 1 kg 당 BDD 3 mg 및 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg이 되도록 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제6군은 사염화탄소 및 치료약물을 투여하지 않은 약제-비처리군으로 하였다.

<74> 이상의 약물투여를 4주간 지속한 후 동물을 치사시켜 혈청을 얻은 다음, 사염화탄소( $\text{CCl}_4$ )로 유도된 간손상에 대한 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료효과를 알아보기 위하여, 혈청 중의 ALT(Alanine aminotransferase, GPT) 및 AST(Aspartate aminotransferase, GOT) 농도를 측정하고, 그 결과를 하기 표 7 및 8에 나타내었다.

<75>

【표 7】

동 물 군	ALT*(SF U/ml)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 ALT 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	150.2±6.0	6	100
제2군(BDD)	137.7±9.5	6	91.7
제3군(실리빈)	129.8±0.1	6	86.4
제4군(BDD+실리빈)	90.1±7.3	6	59.9
제5군(실시에 3)	50.3±8.4	6	33.5
제6군(비처리군)	30.5±5.8	6	-
*: ALT 농도의 평균치 ±표준편차			

<76> 【표 8】

동 물 군	AST*(SF U/ml)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 AST 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	171.5±1.9	6	100
제2군(BDD)	163.3±4.5	6	95.2
제3군(실리빈)	158.6±8.6	6	92.4
제4군(BDD+실리빈)	112.1±6.1	6	65.4
제5군(실시에 3)	80.1±8.5	6	46.7
제6군(비처리군)	66.2±5.3	6	-
*: AST 농도의 평균치 ±표준편차			

<77> 상기 표 7 및 8로부터, 활성성분인 BDD 및 실리빈을 각각 단독으로 투여할 때(제2군 또는 제3군)보다 함께 투여하는 경우(제4군 또는 제5군), 사염화탄소로 유도된 ALT 및 AST 농도의 상승을 억제하는 효과가 2-3배 이상 월등함을 알 수 있다. 특히, 본 발명에 따른, 상기 2가지 활성성분을 마이크로에멀전 상태로 포함하는 제제를 투여하는 경우(제5군)에는, 단순히 활성성분인 BDD 및 실리빈을 혼합하여 투여(제4군)할 때 보다 BDD를 적게 사용(3 mg/kg)했음에도 불구하고 ALT 및 AST 농도의 상승 억제가 훨씬 증가한 것으로 보아 생체 내 흡수율이 우수하여 사염화탄소-유도된 간손상에 대한 월등한 치료 효과를 나타냄을 알 수 있다.

<78> 시험예 2: 사염화탄소-유도된 간손상에 대한 활성성분의 용량별 치료 효과

<79> 사염화탄소-유도된 간 손상에 대한 본 발명에 따른 경구용 제제의 치료 효과를, 제제를 구성하고 있는 각 활성성분의 용량별로 비교하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.

<80> 랫트 30마리를 6마리씩 5개의 군으로 나누는 것을 제외하고는 시험예 1과 동일한 방법으로 랫트에게 사염화탄소를 투여하였다.

<81> 제1군(대조군)에는 사염화탄소 투여 후 치료약물로 처치를 하지 않았고, 제2군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 실시예 2에서 제조된 제제를 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제3군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 실시예 1에서 제조된 제제를 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제4군에는 사염화탄소 투여와 함께 랫트에게 실시예 3에서 제조된 제제를 1일 1회, 1주일에 6회 경구 투여하였다. 제5군은 사염화탄소 및 치료약물을 투여하지 않은 약제-비처리군으로 하였다. 제2군, 제3군 및 제4군에서 각 제제는 랫트의 체중 1 kg 당 제제 1개에 해당하는 양으로 투여하였다.

<82> 이상의 약물투여를 4주간 지속한 후 동물을 처사시켜 혈청을 얻은 다음, 사염화탄소( $CCl_4$ )로 유도된 간손상에 대한 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료효과를 알아보기 위하여, 혈청 중의 ALT 및 AST 농도를 측정하고, 그 결과를 하기 표 9 및 10에 나타내었다.

<83> 【표 9】

동 물 군	ALT*(SF U/ml)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 ALT 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	130.8±0.0	6	100
제2군(실시예 2)	82.5±8.6	6	63.1
제3군(실시예 1)	63.2±6.5	6	48.3
제4군(실시예 3)	65.4±7.5	6	50.0
제5군(비처리군)	30.6±4.3	6	-
*: ALT 농도의 평균치 ±표준편차			

<84> 【표 10】

동 물 군	AST*(SF U/ml)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 AST 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	213.7±9.5	6	100
제2군(실시예 2)	133.3±8.7	6	62.4
제3군(실시예 1)	119.9±0.3	6	56.1
제4군(실시예 3)	109.8±5.9	6	51.4
제5군(비처리군)	78.7±3.3	6	-
*: AST 농도의 평균치 ±표준편차			

- <85>       상기 표 9 및 10으로부터, 사염화탄소로 유도된 ALT 및 AST 농도의 상승 억제율은 투여되는 제제 중의 BDD 및 카르두스 마리아누스 추출물의 용량이 증가할수록 커지나, 본 발명에 따른 제제를 구성하고 있는 BDD와 카르두스 마리아누스 추출물의 용량비가 1:40 이상이 되면 ALT 및 AST 농도의 상승 억제율에 큰 변화가 없음을 알 수 있다.
- <86> 시험예 3: 에티오닌(dl-ethionine)-유도된 지방간에 대한 치료 효과
- <87>       에티오닌-유도된 지방간에 대한 본 발명에 따른 경구용 제제의 간에서의 지방 침윤에 대한 치료 효과를, 제제를 구성하고 있는 각 활성성분을 단독으로 또는 복합하여 투여하는 경우와 비교하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.
- <88> 시험예 1과 동일한 방법으로 6마리씩 6군의 랫트를 준비한 다음, 지방간 유발 물질로서 에티오닌을 2% (w/v) 농도가 되도록 생리 식염수에 녹여 랫트에게 200 mg/kg의 용량으로 1주일에 2회 피하 주사하여 투여하였다.
- <89> 제1군(대조군)은 지방간 유발 후 치료약물로 처치를 하지 않았고, 제2군에는 에티오닌 투여와 함께 랫트에게 체중 1kg 당 BDD 25 mg을 1% (w/v) CMC 용액에 현탁시켜 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제3군에는 에티오닌 투여와 함께 랫트에게 체중 1 kg 당 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg을 1% (w/v) CMC 용액에 현탁시켜 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제4군에는 에티오닌 투여와 함께 랫트에게 체중 1kg 당 BDD 25 mg 및 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg을 1% (w/v) CMC 용액에 배합 현탁시켜 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제5군에는 에티오닌 투여와 함께 랫트에게 실시예 3에서 제조된 제제를 체중 1 kg 당 BDD 3 mg



및 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg이 되도록 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제6군은 에티오피안 및 치료약물을 투여하지 않은 약제-비처리군으로 하였다.

<90> 이상의 약물투여를 1주간 지속한 후 동물을 치사시켜 간을 떼어낸 다음, 생리 식염수로 관류한 후 채취한 간에 4배량 정도의 인산 완충액 (pH 7.5)을 넣고 마쇄하여 균질현탁액(homogenate)으로 만들었다. 이를 1차 원심분리(600 g, 10분)하여 핵 및 미마쇄분을 제거한 상층액을 얻고, 이를 2차 원심분리(10,000 g, 20분)하여 미토콘드리아 분획을 제거한 후, 3차 원심분리(10,000 g, 1시간)하여 얻은 상층액을 효소원으로 사용하였다. 이어서, 이 효소원을 이용하여 간내 총 콜레스테롤 농도 및 트리글리세라이드(triglyceride) 농도를 측정하고, 그 결과를 하기 표 11 및 12에 나타내었다.

<91> 【표 11】

동 물 군	콜레스테롤* (mg/g)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 콜레스테롤 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	24.1±1.4	6	100
제2군(BDD)	22.0±1.9	6	91.3
제3군(실리빈)	21.3±3.5	6	88.4
제4군(BDD+실리빈)	20.3±2.9	6	84.2
제5군(실시예 3)	18.7±3.7	6	77.6
제6군(비처리군)	17.2±2.7	6	-
*: 콜레스테롤 농도의 평균치 ±표준편차			

## &lt;92&gt; 【표 12】

동 물 군	트리글리세라이드* (mg/g)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 트리-글리세라이드 농도의 비율(%)
제1군(대조군)	13.9±2.5	6	100
제2군(BDD)	10.1±0.5	6	72.7
제3군(실리빈)	9.7±2.5	6	69.8
제4군(BDD+실리빈)	9.0±2.2	6	64.7
제5군(실시예 3)	7.5±0.1	6	54.0
제6군(비치리군)	5.5±0.5	6	-
*: 트리글리세라이드 농도의 평균치 ±표준편차			

<93>      상기 표 11 및 12로부터, 활성성분인 BDD 및 실리빈을 각각 단독으로 투여할 때(제2군 및 제3군)보다 함께 투여하는 경우(제4군 또는 제5군), 에티오닌으로 유도된 지방간에서 간내 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 농도의 상승을 억제하는 효과가 월등히 우수함을 알 수 있다. 특히, 본 발명에 따른, 상기 2가지 활성성분을 마이크로에멀전 상태로 포함하는 제제를 투여하는 경우(제5군)에는, 단순히 활성성분인 BDD 및 실리빈을 혼합하여 투여(제4군)할 때 보다 BDD를 적게 사용(3 mg/kg)하여도 간내 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 농도의 상승 억제율이 훨씬 증가한 것으로 보아 생체 내 흡수율이 우수하여 에티오닌-유도된 지방간에 대한 월등한 치료효과를 나타냄을 알 수 있다.

<94> 시험예 4: 에티오닌-유도된 지방간에 대한 활성성분의 용량별 치료 효과

- <95> 에티오피안-유도된 간내 지방 침윤에 대한 본 발명에 따른 경구용 제제의 치료효과를, 제제를 구성하고 있는 각 활성성분의 용량별로 비교하기 위하여 다음과 같은 실험을 수행하였다.
- <96> 랫트 30마리를 6마리씩 5개의 군으로 나누는 것을 제외하고는 시험예 3과 동일한 방법으로 랫트에게 에티오피안을 투여하였다.
- <97> 제1군(대조군)은 지방간 유발 후 치료약물로 처치를 하지 않았고, 제2군에는 에티오피안 투여와 함께 랫트에게 실시예 2에서 제조된 제제를 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제3군에는 에티오피안 투여와 함께 랫트에게 실시예 1에서 제조된 제제를 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제4군에는 에티오피안 투여와 함께 랫트에게 실시예 3에서 제조된 제제를 1일 1회, 1주일에 5회 경구 투여하였다. 제5군은 에티오피안 및 치료약물을 투여하지 않은 약제-비처리군으로 하였다. 제2군, 제3군 및 제4군에서 각 제제는 랫트의 체중 1 kg 당 제제 1개에 해당하는 양으로 투여하였다.
- <98> 이상의 약물투여를 1주간 지속한 후, 시험예 3에서와 같은 방법으로 랫트의 간내 총 콜레스테롤 농도 및 트리글리세라이드 농도를 측정하고, 그 결과를 하기 표 13 및 14에 나타내었다.
- <99>

【표 13】

동 물 군	콜레스테롤* (mg/g)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 콜레스테롤 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	26.4±2.5	6	100
제2군(실시예 2)	21.2±1.8	6	80.3
제3군(실시예 1)	20.2±1.7	6	76.5
제4군(실시예 3)	19.8±2.4	6	75
제5군(비처리군)	17.7±2.2	6	-

\*: 콜레스테롤 농도의 평균치 ±표준편차

100&gt; 【표 14】

동 물 군	트리글리세라이드* (mg/g)	랫트의 수 (마리)	대조군에 대한 트리-글리세라이드 농도의 비율 (%)
제1군(대조군)	14.0±0.7	6	100
제2군(실시예 2)	10.6±0.5	6	75.7
제3군(실시예 1)	10.0±2.2	6	71.4
제4군(실시예 3)	8.9±0.4	6	63.6
제5군(비처리군)	5.5±0.5	6	-

\*: 트리글리세라이드 농도의 평균치 ±표준편차

01> 상기 표 13 및 14로부터, 에티오피안으로 유도된 간내 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 농도의 상승 억제율은 투여되는 제제 중의 BDD 및 카르두스 마리아누스 추출물의 용량이 증가할수록 커지나, 본 발명에 따른 제제를 구성하고 있는 BDD와 카르두스 마리아누스 추출물의 용량비가 1:40 이상이 되면 콜레스테롤 및 트리글리세라이드 농도의 상승 억제율에 큰 변화가 없음을 알 수 있다.

02> 시험예 5 : 급성독성 시험

03> 비페닐디메틸디카복실레이트 및 실리빈의 배합 투여에 따른 급성독성을 조사하기 위하여, 하기 표 15에 나타낸 바와 같이 BDD 및 실리빈이 다양한 비율(중량기준)로 배합된 각 시험약제를 체중 20 내지 25 g의 ICR계 마우스 각 10마리에게 체중 1 kg 당 0.1 g, 0.2 g, 0.5 g, 1 g 및 2 g의 양으로 각각 경구 투여한 다음 1주일 후에 사망한 마우스의 수를 세어 치사율을 측정하고, 그 결과를 표 15에 나타내었다.

04>

【표 15】

	0.1 g		0.2 g		0.5 g		1 g		2 g		LD <sub>50</sub> (g/kg)
	사망수 (마리)	치사율 (%)	사망수 (마리)	치사율 (%)	사망수 (마리)	치사율 (%)	사망수 (마리)	치사율 (%)	사망수 (마리)	치사율 (%)	
BDD:SLM 1:1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	> 2
BDD:SLM 1:10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	> 2
BDD:SLM 1:20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	> 2
BDD:SLM 1:40	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	> 2
BDD:SLM 1:58	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	> 2

05>        상기 표 15로부터, 2가지 활성성분인 비페닐디메틸디카복실레이트와 실리빈을 배합하여 투여하여도 매우 안전하고 독성이 없음을 알 수 있다.

06> 시험예 6 : 랫트를 이용한 생체흡수율 비교시험

- .07> 본 발명에 따른 경구용 제제의 생체흡수율을 비교평가하기 위하여, 랫트를 이용한 경구 투여시 생체흡수율 비교시험을 다음과 같이 실시하였다. 이 시험에서 시험약제로는 실시예 4에서 제조된 제제를 사용하고, 대조약제로는 비페닐디메틸디카복실레이트 25 mg 및 카르두스마리아누스 추출물 175 mg을 원료 자체로 배합한 제제를 사용하였다.
- .08> 스프라그-다우리게 웅성 랫트(체중 250 g, 14-15주령)를 검체당 각각 5마리씩 사용하였다. 동일한 조건의 우리 속에서 4일 이상 랫트를 사육하면서 일정한 양의 통상적인 랫트용 고체사료 및 물을 공급하였다. 이어, 랫트를 48시간 이상 절식시킨 후 시험에 사용하였으며, 절식시에는 물을 자유롭게 마실 수 있게 하였다. 랫트 체중 1kg 당 비페닐디메틸디카복실레이트 25 mg 및 카르두스 마리아누스 추출물 175 mg(실리빈으로서 58 mg) 해당량으로 하여 시험제제 또는 대조제제를 경구 투여용 기구를 이용하여 물과 함께 밀어넣어 랫트에 경구 투여하였다. 투여 전 및 투여 후 0.5시간, 1시간, 1.5시간, 4시간, 8시간 및 24시간이 경과된 때에 각각 채혈하였다.
- .09> BDD의 혈중 농도 분석은 다음과 같이 실시하였다.
- .10> 혈장 100  $\mu$ l에 메탄올 200  $\mu$ l를 가하고 혼합한 후 진탕하였다. 이 액을 3,000 rpm에서 10분간 원심분리하고 상등액을 취하여 0.22  $\mu$ m 여과지로 여과한 후, LC-MS를 이용하여 다음과 같이 분석하고, 그 결과를 하기 표 16에 나타내었다.
- .11> 칼럼: Waters MS C18(2.1 $\times$ 150 mm with guard column)
- .12> 이동상: 50% 메탄올
- .13> 주입용량: 10  $\mu$ l
- .14> 유속: 0.2 ml/분

15> 검출: SIR mode m/z: 441.2(Na adduct)

16> 【표 16】

구분	AUC*1 (ng·hr/ml)	C <sub>max</sub> *2 (ng/ml)	T <sub>max</sub> *3 (시간)
실시에 4	4935.7±13.8	1198.5±11.5	0.5±0.0
대조 제제	311.8±15.5	29.7±8.3	2.6±1.7

\*1 : 투여후 24시간까지의 혈중 BDD 농도 곡선 하 면적  
 \*2 : 최대 혈중 BDD 농도  
 \*3 : 최대 혈중 BDD 농도에서의 시간

17> 또한, 실리빈의 혈중 농도 분석은 다음과 같이 실시하였다.

18> 내부표준용액 50  $\mu$ l(메탄올 용액 1 ml에 나린제닌 2.0  $\mu$ g 함유), 0.5 M 초산나트륨 용액(pH 5.0) 900  $\mu$ l, 및 효소용액( $\beta$ -글루쿠로니다아제 13.48단위/설파타아제 4.5단위의 0.5 M 초산나트륨 용액(pH 5.0)) 100  $\mu$ l를 혈장 500  $\mu$ l에 가하고 5분 동안 혼합한 후 37  $^{\circ}$ C에서 4 시간 동안 반응시켰다. 이어, 여기에 1 M 탄산나트륨 용액(pH 8.5) 1.5 ml를 가하고 10분 동안 진탕한 후, 추출용매로서 에테르 5 ml를 가하고 15분 동안 진탕 추출하였다. 이 반응액을 2,000 rpm에서 10분간 원심분리한 후 상등액 4.2 ml를 취해 30  $^{\circ}$ C 질소 기류하에서 증발 농축하였다. 생성된 잔류물에 이동상 250  $\mu$ l를 가하여 용해시킨 후 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 실시하였으며, 이 분석에 사용된 HPLC 조건은 다음과 같다.

19> 칼럼 - 이너트실(Inertsil) ODS2(5  $\mu$ m, 4.6 x 250 mm)

20> 이동상 - 메탄올 : 10 mM 인산이수소나트륨 = 50 : 50 (v/v)(인산으로 pH 3.0으로 조정)



- > 주입량 - 50  $\mu$ l
- > 유속 - 1.0 ml/분
- > 검출 - 285 nm
- > 이때, 실리빈의 총량은 실리빈의 디아스테레오머(diastereomer) 이성질체 I과 II의 양의 합으로 계산하였으며, 그 결과를 하기 표 17에 나타내었다.

> 【표 17】

구 분	AUC* <sup>1</sup> (ng·hr/ml)	C <sub>max</sub> * <sup>2</sup> (ng/ml)	T <sub>max</sub> * <sup>3</sup> (시간)
실시예 4	115.3 $\pm$ 9.8	43.1 $\pm$ 6.7	0.8 $\pm$ 0.3
대조 제제	8.9 $\pm$ 3.3	2.3 $\pm$ 1.1	1.1 $\pm$ 0.2

\*1 : 투여후 24시간까지의 혈중 실리빈 농도 곡선 하 면적  
 \*2 : 최대 혈중 실리빈 농도  
 \*3 : 최대 혈중 실리빈 농도에서의 시간

- 26> 상기 표 16 및 17로부터, 실시예 4에서 제조된 본 발명의 시험약제는 활성성분 원료인 BDD의 흡수율은 15배 이상, 실리빈의 흡수율은 10배 이상 증가된 생체이용률을 나타냄을 알 수 있다.

【발명의 효과】

- 27> 본 발명의 마이크로에멀전 조성물은 BDD, 및 카르두스 마리아누스 추출물 또는 이로부터 정제된 실리빈 활성성분을 안정한 마이크로에멀전 상태로 포함하여, 이들 활성성분을 각각 단

독으로 또는 단순히 배합하여 경구 투여할 때보다 현저하게 향상된 간질환 치료효과 및 활성  
성분의 생체내 흡수율을 나타내므로 간질환 치료에 매우 유리하게 사용될 수 있다.

**【특허청구범위】****【청구항 1】**

활성성분으로서 비페닐디메틸디카복실레이트, 및 카르두스 마리아누스(*Carduus marianus*) 추출물, 또는 이로부터 정제된 실리빈(silybin) 또는 그의 유도체; 공계면활성제; 계면활성제; 및 오일을 포함하는, 간질환 치료용 경구용 마이크로에멀전 조성물.

**【청구항 2】**

제 1 항에 있어서,

비페닐디메틸디카복실레이트 : 카르두스 마리아누스 추출물 : 공계면활성제 : 계면활성제 : 오일을 1 : 1~100 : 10~150 : 5~100 : 1 ~ 50의 중량비로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 3】**

제 1 항에 있어서,

비페닐디메틸디카복실레이트 : 실리빈 또는 그의 유도체 : 공계면활성제 : 계면활성제 : 오일을 1 : 0.3~33 : 10~150 : 5~100 : 1 ~ 50의 중량비로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 4】**

제 1 항에 있어서,

공계면활성제가 에탄올, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌 카보네이트, 트랜스큐톨(transcutol), 글리코퓨롤(glycofurol), 디메틸 이소소르비드 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 5】**

제 4 항에 있어서,

공계면활성제가 트랜스큐톨(transcutol)인 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 6】**

제 1 항에 있어서,

계면활성제가 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌글리콜의 반응 생성물, 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 디옥틸설포숙신산 나트륨, 라우릴 설포산 나트륨, 인지질, 프로필렌 글리콜 모노- 또는 디-지방산 에스테르, 천연 식물성 오일 트리글리세라이드와 폴리알킬렌 폴리올의 트랜스-에스테르화 반응 생성물, 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세라이드, 소르비탄 지방산 에스테르, 스테롤 또는 그 유도체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 7】**

제 6 항에 있어서,

계면활성제가 천연 또는 수소화 식물성 오일과 에틸렌글리콜의 반응 생성물, 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**【청구항 8】**

제 1 항에 있어서,

오일이 중급 지방산 트리글리세라이드, 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세라이드, 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물, 천연 식물성 또는 동물성 오일, 스쿠알렌, 스쿠알란, 올레산, 리놀레산 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

오일이 중급 지방산 트리글리세라이드, 모노-, 디- 또는 모노/디-글리세라이드, 지방산과 일가 알칸올의 에스테르 화합물 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.